Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. M. Baur.

Pharmakologische Untersuchungen über das Lokalanaesthetikum Larokain.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der Zahnheilkunde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der Universität Marburg

vorgelegt von

Friedrich Richard Wurbs
approb. Zahnarzt aus Kassel

MARBURG 1932

Buchdruckerei von Joh. Hamel, Marburg-Lahn

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Marburg
am 29. Juli 1932.
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.
Referent: Priv. Doz. Dr. med. Otto Geßner.
Korreferent: Prof. Dr. med. Max Baur.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Seinem hochverehrten Lehrer

Herrn Prof. Dr. med. dent. Hans Seidel

Direktor des zahnärztlichen Institutes

der Universität Marburg

gewidmet.

Inhaltsübersicht.

I. Einleitung.

II. Experimenteller Teil:

1. Einige physikalisch-chemische und chemische Eigenschaften des Larokains.
   (Vorbemerkung zu den Abschnitten II_3—II_8).
2. Die Bestimmung der Dosis letalis minima von Larokain und Novokain an:
   a) Kaltblütern (Fröschen).
   b) Warmblütern (Mäusen).
3. Die Bestimmung der lähmenden Schwellenkonzentrationen von Larokain und Novokain an Amphibienlarven.
   (Vorbemerkung zu den Abschnitten II_4—II_7).
4. Die Bestimmung der lähmenden Schwellenkonzentrationen von Larokain und Novokain am isolierten motorischen Nerven des Frosches.
5. Die Bestimmung der lähmenden Schwellenkonzentrationen von Larokain und Novokain am isolierten Skeletmuskel des Frosches.
6. Die Einwirkung von Larokain und Novokain auf isolierte Froschherzen.
7. Die Einwirkung von Larokain und Novokain auf überlebende Einzelzellen:
   a) die spezifisch quellende Wirkung.
   b) die haemolytische Wirkung.
8. Die lokalanaesthetische Wirkung von Larokain und Novokain:
   a) die Oberflächenanaesthesie (Hornhaut des Kaninchenauges).
   b) die Infiltrationsanaesthesie (Quaddelversuche am Menschen).
9. Die Einwirkung von Larokain auf die Blutgefäße; die Verträglichkeit mit Adrenalin.
10. Die Einwirkung von Larokain auf die Pupille des Kalt- und Warmblüterauges.

III. Besprechung der Versuchsergebnisse.

IV. Zusammenfassung.

I. Einleitung.

Die Vorherrschaft des Novokains auf dem Gebiete der Lokalanaesthesie ist schon verschiedentlich durch das Aufkommen neuer Lokalanaesthetika angegriffen worden, ohne daß jedoch eines dieser neuen Pharmaka es vermocht hätte, das Novokain aus seiner Stelle zu verdrängen; und zwar gelang dies den neuen Lokalanaesthetika deswegen nicht, weil alle bisherigen „Ersatzmittel" keinen wirklichen Ersatz des Novokains bildeten, sondern mehr Nachteile als Vorteile gegenüber dem Novokain aufzuweisen hatten, wie z. B. das Tutokain (Bayer) und das Panthesin (Sandoz).

Von brauchbaren Ersatzmitteln des Novokains muß gefordert werden, daß sie diesem nunmehr über 25 Jahre bestens erprobten Lokalanaesthetikum nicht nur mindestens gleichwertig sind, sondern überdies der auch dem Novokain anhaftenden Mängel entbehren.

Von den in den letzten Jahren neu eingeführten Lokalanaesthetika verdient das Perkain (Ciba), ein chemisch vom Novokain völlig abweichender Stoff, deswegen besondere Beachtung, weil die bisherigen Untersuchungen, so unter anderen die pharmakologischen Untersuchungen von *Geßner* und *Nauheimer* im hiesigen Pharmakologischen Institut, ergeben haben, daß das Perkain als Infiltrations- und Leitungsanaesthetikum sehr wohl an das Novokain heranreicht, das letzte aber durch seine selbst die des Kokains überragende oberflächenanaesthetische Wirkung außerordentlich übertrifft, und weil es, worauf zuerst *Lipschitz* und *Laubender* hingewiesen haben, im Gegensatz zu anderen Lokalanaesthetika eine scharf umrissene Grenzdosis aufweist.

In neuerer Zeit erschienen noch zwei weitere Lokalanaesthetika, die beide chemisch dem Novokain nachgebildet

und als Ersatzmittel des Novokain gedacht sind. Es sind dies das Pantokain (I. G. Farben) und das Larokain (Hoffmann-La Roche).

Während auf Veranlassung von Herrn Privatdozent Dr. med. *O. Geßner* die vergleichend-pharmakologische Prüfung von Pantokain und Novokain von *J. Klenke* durchgeführt wurde, erhielt ich in gleicher Weise die Aufgabe, das Larokain im Vergleich mit Novokain pharmakologisch zu prüfen, wobei zuerst die pharmakologischen Wirkungen von Larokain und Novokain auf verschiedene Tiere und überlebende Organe und Einzelzellen, dann die lokalanaesthetische Wirkung, und zwar sowohl bezüglich Oberflächenanaesthesie als auch bezüglich Infiltrationsanaesthesie, und endlich die wichtigen Nebenwirkungen des Larokains auf die Blutgefäße und die Pupillen untersucht werden sollten.

Die vorliegenden Untersuchungen führte ich in den Monaten Juli bis September 1931 und Mai bis Juni 1932 aus.

II. Experimenteller Teil.

1. Einige physikalisch-chemische und chemische Eigenschaften des Larokains.

Das Larokain, nach Angabe der Herstellerin 1-p-Aminobenzoyl-2, 2-dimethyl-3-diäthylamino-propanol-hydrochlorid, ist ein weißes, kristallines, stark bitter schmeckendes Pulver, das sich in Wasser und in 0.65 % und 0.95 %iger Kochsalzlösung sowie in Ringerlösung gut, fast so leicht wie Novokain, jedenfalls aber erheblich besser als Pantokain löst.

Die Lösungen von Larokain in Kochsalzlösung bzw. in ungepufferter Ringerlösung reagieren gegen Lackmus praktisch neutral, während sich bei Prüfung mit dem *Michaelis*'schen Indikatorenverfahren eine schwach saure Reaktion ergab: Ich fand für Larokain 1 % p_H 6.1, für Novokain 2 % p_H 6.4. Danach sind Larokainlösungen (1 %) in Vergleich zu entsprechenden Novokainlösungen schwach sauer, wenn auch diese saure Reaktion bedeutend geringer

ist als bei entsprechenden Konzentrationen von Pantokain (*Klenke*) oder gar Panthesin (*Geßner*).

Für die Infiltrationsanaesthesie im allgemeinen wird die schwach saure Reaktion belanglos sein, für die Formen von Infiltrationsanaesthesie, bei denen es sich um Injektionen in straffes Gewebe (z. B. Gingiva) handelt, mithin für die zahnärztliche Lokalanaesthesie, dürfte diese schwach saure Reaktion immerhin unerwünscht und nach Möglichkeit zu beseitigen sein. Dies ließe sich durch Verwendung gepufferter Ringerlösung ohne weiteres erreichen, da schon ein Zusatz von 0.01% $NaHCO_3$ den vollen Ausgleich der sauren Reaktion schafft, wenn nicht andererseits der Verwendung gepufferter Salzlösungen durch die Alkaliempfindlichkeit der Larokainlösungen ein Hindernis bereitet würde. Löst man nämlich Larokain zu 1% in Ringerlösung mit 0.01% $NaHCO_3$, so sind diese Lösungen zwar klar, weisen aber bei stärkerem Erhitzen, insbesondere beim Aufkochen eine starke Trübung auf, die durch Ausfallen der wasserunlöslichen Larokainbase bedingt ist.

Die, wenn auch schwache, so doch unerwünschte, saure Reaktion (*Fromherz* fand für die 1%ige Larokainlösung p_H 5.9) und besonders die Alkaliempfindlichkeit des Larokains müssen als ein Nachteil gegenüber dem Novokain gewertet werden.

Vorbemerkungen zu den Abschnitten II_2—II_8.

Die in den folgenden Abschnitten beschriebenen Untersuchungen mit Larokain und Novokain an Fröschen, Mäusen, Amphibienlarven und an überlebenden Kalt- und Warmblüterorganen, bzw. Einzelzellen sowie die Versuche zur Prüfung der anaesthetischen Wirksamkeit am Kaninchenauge und am Menschen wurden stets gleichzeitig und unter denselben Bedingungen am gleichartigen Objekte ausgeführt. Dies erscheint als notwendige Voraussetzung, wenn man

einen Vergleich zwischen zwei Pharmaka hinsichtlich ihrer Wirkung anstellen will, da *Geßner* gezeigt hat, daß bei Untersuchungen mit gleichen Pharmaka die einzelnen Versuchsreihen zu verschiedenen Zeiten trotz äußerlich gleicher Bedingungen sehr verschiedene Schwellenwerte ergaben, während das Verhältnis der Schwellenwerte der verglichenen Pharmaka in den gleichen Versuchsreihen wohl übereinstimmte. Wie in früheren auf Veranlassung von Herrn Privatdozent Dr. *Geßner* durchgeführten Untersuchungen über Lokalanaesthetika und andere Pharmaka wurde daher auch jetzt der Forderung entsprochen und das zu untersuchende Larokain in Vergleich mit Novokain gestellt; aus demselben Grunde wurden in keinem Falle für die Wirksamkeit des als Vergleichspharmakon benutzten Novokains Literaturwerte verwendet. Dieses Verfahren lohnt den Mehraufwand an Tiermaterial und Zeit, da die sich ergebenden Werte mit Sicherheit und ohne Einschränkung zu einander in Beziehung gesetzt werden können und so einen einwandfreien Vergleich des neuen mit den schon erforschten Pharmakon gestatten.

---

2. Die Bestimmung der Dosis letalis minima von Larokain und Novokain.

a) an Kaltblütern (Fröschen).

Zu diesen Versuchen wurden nur männliche Landfrösche (Rana temporaria) und zwar insgesamt 70 Tiere mit einem Durchschnittsgewicht von 28 g verwendet. Die Gewichte der Tiere wichen von einander nach oben und unten nur um 1—2 g ab, um durch Vermeidung von erheblichen Differenzen zwischen den Gewichten der einzelnen Tiere größere Genauigkeit der zu ermittelnden Werte zu erzielen. Die Frösche wurden nach Abpressen des Harnes vorgewogen und 24 Stunden im trockenen Froschglase ausgesetzt, dann wurde nach nochmaligem Abpressen des Harnes und Abtrocknen der Tiere das genaue Gewicht ermittelt, welches für die Berechnung der Giftdosen in Ansatz

kam. Die Pharmaka[1]) (Larokain und Novokain zu je 5% in gepufferter Ringerlösung[2])) wurden den Fröschen mittels einer $^1/_2$ bzw. 1 ccm-Lieberg-Spritze (mit $^1/_{100}$ Einteilung) vom Mundboden aus in den Bauchlymphsack gespritzt. Durch Verwendung der Ganzglasspritzen mit gut schließenden Kolben und dicht aufsitzenden Kanülen wurde eine möglichst genaue Dosierung und verlustlose Einverleibung der Pharmaka erreicht.

Die Hauptergebnisse dieser Versuche sind in der folgenden Tabelle Nr. 1 zusammengestellt.

Tabelle 1.

Frösche (Temporarien), Einspritzung in den Bauchlymphsack.			
Nr.	Larokain (5%) mg pro 1 g Frosch	Nr.	Novokain (5%) mg pro 1 g Frosch
1	0.84 0	17	1.81 0
2	0.84 0	18	1.85 0
3	0.85 0	19	1.85 0
4	0.86 0	20	1.86 0
5	0.86 0	21	1.87 0
6	0.86 0	22	1.87 0
7	0.86 0	23	1.87 +
8	0.86 0	24	1.87 +
9	0.86 +	25	1.87 +
10	0.86 +	26	1.87 +
11	0.86 +	27	1.88 +
12	0.86 +	28	1.88 +
13	0.86 +	29	1.90 +
14	0.86 +	30	1.90 +
15	0.87 +	31	1.92 +
16	0.87 +	32	1.92 +

Anmerkung: 0 = überlebend, + = tot

[1]) Alle Larokain- und Novokainlösungen wurden stets kurz vor den einzelnen Versuchen durch Verdünnen 10%iger, alkalifreier Stammlösungen bereitet. Die Stammlösungen wurden alle 2 Tage frisch angesetzt.

[2]) Die verwendete gepufferte Ringerlösung war folgendermaßen zusammengesetzt: a) für Kaltblüter, NaCl 6,25 g; KCl 0,25 g; $CaCl_2$ 0,25 g; $NaHCO_3$ 0,10 g. b) für Warmblüter: NaCl 9,25 g; KCl 0,30 g; $CaCl_2$ 0,30 g; $NaHCO_3$ 0,10 g, bei beiden Aqu. dest. ad 1000,0.

Die Tabelle 1 ergibt folgende Werte für die Dosis letalis minima: 1. Larokain 0.86 mg pro 1 g Frosch,
2. Novokain 1.87 mg pro 1 g Frosch.

Mithin ist für den Frosch Larokain mehr als doppelt so giftig wie Novokain.

Besondere Vergiftungserscheinungen in Vergleich zur Novokainvergiftung des Frosches konnten in keinem Falle festgestellt werden; an der Injektionsstelle konnten auch keine Reizerscheinungen des Gewebes beobachtet werden. Larokain verhielt sich hierin somit wie Novokain, im Gegensatze zu Pantokain, das nach *Klenke* eine außerordentlich starke Reizwirkung am Frosche ausübt. Bei der Sektion zeigte sich ebenso wie bei den mit Novokain vergifteten Fröschen stets diastolischer Herzstillstand.

b) an Warmblütern (Mäusen).

Zu diesen Versuchen wurden insgesamt 134 männliche weiße Mäuse benutzt; das Durchschnittsgewicht betrug 20 g, es schwankte nach oben und unten höchstens um 2 g. Die Gewichtsfeststellung und die anschließende Zufuhr der Pharmaka erfolgte am nüchternen Tier nach 12stündigem Aussetzen ohne Futter und Wasser. Hierdurch wurde erreicht, daß Magen und Darm praktisch ohne Inhalt waren und so eine genaue Errechnung der tödlichen Dosis auf 1 g Tier möglich wurde. Die Zufuhr der Pharmaka erfolgte einmal subkutan in der Mitte des Rückens, bei anderen Versuchsreihen intravenös und zwar derart, daß die Injektion in eine der vier Schwanzvenen vorgenommen wurde. Die Einführung der dünnen Injektionsnadel in die Schwanzvene wurde erleichtert durch Erweiterung des Gefäßes mittels Eintauchen des Schwanzes in ein Wasserbad von 50° C.

Die Konzentrationen der Lösungen betrugen bei Larokain 2.5% für die subkutanen und 0.2% bzw. 0.5% für die intravenösen Einspritzungen, bei Novokain 5% für die subkutanen und 0.5% für die intravenösen Injektionen. Die Lösungen wurden mit gepufferter Warmblüterringerlösung an-

Tabelle 2.

Mäuse (männl. weiße Mäuse) subkutane und intravenöse Einspritzungen.

Larokain			Novokain	
subkutan	intravenös		subkutan	intravenös
2,5%	0,2%	0,5%	5%	0,5%
0,33 0	0,03 0	0,04 0	0,66 0	0,06 0
0,33 0	0,04 0	0,04 0	0,68 0	0,07 0
0,33 0	0,04 0	0,04 0	0,72 0	0,08 0
0,33 0	0,05 0	0,05 0	0,75 0	0,08 0
0,33 0	0,05 0	0,05 0	0,75 +	0,08 0
0,33 0	0,05 0	0,05 0	0,75 +	0,08 0
0,34 0	0,05 0	0,05 0	0,76 0	0,08 0
0,34 0	0,05 0	0,05 0	0,76 0	0,08 +
0,34 0	0,05 +	0,05 0	0,76 0	0,08 +
0,34 0	0,05 +	0,05 0	0,76 +	0,09 0
0,35 0	0,05 +	0,05 +	0,77 +	0,09 0
0,35 0	0,05 +	0,05 +	0,77 +	0,09 0
0,35 0		0,05 +	0,77 +	0,09 0
0,35 0		0,05 +	0,77 +	0,09 0
0,35 0		0,05 +	0,78 +	0,09 0
0,37 0		0,05 +	0,78 +	0,09 0
0,37 0		0,06 +		0,09 0
0,37 0		0,06 +		0,09 0
0,38 0				0,09 0
0,38 0				0,09 0
0,38 +				0,09 +
0,38 +				0,09 +
0,38 +				0,09 +
0,39 +				0,09 +
0,39 +				0,09 +
0,40 +				0,09 +
0,40 +				0,09 +
0,40 +				0,09 +
0,40 +				0,09 +
0,40 +				0,10 0
0,40 +				0,10 +
0,41 +				0,10 +
0,41 +				0,10 +
0,42 +				0,10 +
				0,10 +
				0,10 +
				0,10 +
				0,11 +

Anmerkg.: Zahlen = mg pro 1 g Maus
0 = überlebend, + = tot.

Dosis letalis minima: Larokain subkutan: 0,38—0,39 mg pro 1 g
intravenös: 0,05—0,06 mg pro 1 g

" " " Novokain subkutan: 0,76—0,77 mg pro 1 g
intravenös: 0,09—0,10 mg pro 1 g

gesetzt und mittels der auf Seite 9 beschriebenen Liebergspritze und sehr feiner Kanüle[1]) eingespritzt. Ausfließen der Lösungen wurde durch Verwendung der feinen Kanülen, sowie durch Zusammenpressen der Injektionsstelle mit den Fingern beim Herausziehen der Spritze verhindert.

Auch bei den Mäuseversuchen zeigte sich bei den einzelnen Versuchsreihen, daß Tiere verschiedener Herkunft in der Empfindlichkeit gegenüber Larokain und Novokain von einander abwichen, aber so, daß das Verhältnis der Larokainempfindlichkeit zu der gegenüber Novokain das gleiche blieb. Auch diese Erscheinungen unterstreichen die früheren Feststellungen von *Geßner* und veranlaßten mich, zu den Hauptversuchen nur Tiere aus derselben Zucht zu verwenden. Die Hauptergebnisse dieser Mäuseversuche sind in der folgenden Tabelle Nr. 2 (Seite 11) zusammengestellt.

Aus der Tabelle 2 ergeben sich folgende Werte für die Dosis letalis minima:

1. Larokain

a) subkutan	b) intravenös
0.38—0.39 mg	0.05—0,06 mg pro 1 g Maus,

2. Novokain

a) subkutan	b) intravenös
0.76—0.77 mg	0.09—0.1 mg pro 1 g Maus.

Daraus geht hervor, daß Larokain sowohl bei subkutaner wie bei intravenöser Injektion für die Maus etwa doppelt so giftig ist wie Novokain. Im übrigen sind beide Pharmaka bei intravenöser Injektion in annähernd demselben Ausmaße (Larokain $7^1/_2$ und Novokain $8^1/_2$ mal) giftiger als bei der subkutanen Einspritzung.

Die von mir gefundenen, vorstehend aufgeführten Werte decken sich gut mit den Angaben von *Fromherz*.

Was die Vergiftungserscheinungen angeht, die durch Larokain bzw. Novokain an den Mäusen hervorgerufen wurden, so zeigten sich auch hier, wie beim Frosche, keine wesentlichen Unterschiede. Beide Pharmaka erzeugten klo-

[1]) Chromstahlkanüle Nr. 21.

nische Krämpfe und führten zum Tode durch primären Atemstillstand, während das Herz bei der sofort nach Aussetzung der Atmung vorgenommenen Sektion regelmäßig noch schlagend gefunden wurde und erst nach etwa $^1/_2$ Minute in Systole zum Stillstand kam. Auch an der Maus konnten nach subkutaner Zufuhr von Larokain Reizerscheinungen an der Injektionsstelle nicht beobachtet werden.

3. Die Bestimmung der lähmenden Schwellenkonzentrationen von Larokain und Novokain an Amphibienlarven.

Wie ausführlich in den Dissertationen der *Geßner*schen Schüler *Nauheimer*, *Schlenkert* und *Klenke* begründet, sind Versuche an Amphibienlarven ausgezeichnet geeignet, Reihenversuche zur Ermittlung der lähmenden Schwellenkonzentrationen mehrerer Pharmaka auszuführen. In solchen Versuchen gelingt es, wie an isolierten Organen, vorbestimmte Konzentrationen zur Einwirkung zu bringen und die Schwellenkonzentration ausreichend genau zu bestimmen:

Verwendet wurden die durch Aufschneiden trächtiger Weibchen gewonnenen Larven des Feuersalamanders (Salamandra maculosa) und zwar zu den einzelnen Reihen ausschließlich von denselben Muttertieren stammende Larven. Je eine Larve setzte ich in je 20 ccm Giftlösung verschiedener Konzentrationen und sorgte dafür, daß die Temperatur[1]) und die Wasserstoffionenkonzentration der Lösungen wegen ihres bekannten Einflusses auf die Wirksamkeit von Alkaloidsalzlösungen in den einzelnen Versuchsreihen konstant gehalten wurden.

Bestimmt wurde die Zeit bis zum Eintritte der Lähmung, die ich dann annahm, wenn die Larven Rückenlage ertrugen und weder spontan noch auf Reiz Bewegungen ausführten. Sofort nach Eintritt der Lähmung brachte ich die Larven in reines, mit den Giftlösungen gleichtemperiertes Leitungswasser und beobachtete die Zeit bis zur vollen Erholung.

[1]) In Reihe 1 betrug die Temperatur 17 Grad C, in Reihe 2 betrug die Temperatur 16,5 Grad C.

Als lähmende Schwellenkonzentrationen ermittelte ich diejenigen Konzentrationen von Larokain bzw. Novokain, die nach zwei Stunden zur Lähmung führten, und erhielt aus zwei größeren Versuchsreihen mit insgesamt 85 Larven folgende Werte:

1. Reihe: Larokain 1:15000; Novokain 1:7500
2. Reihe: Larokain 1:13500; Novokain 1:5000.

Aus diesen Werten ergibt sich, daß für die Feuersalamanderlarven Larokain etwa 2—$2^1/_2$ mal giftiger ist als Novokain.

Im übrigen war die Erholung der Larokainlarven gegenüber den mit wirkungsgleichen Konzentrationen von Novokain vergifteten Tieren wesentlich verzögert, ein Befund, der sich auch mit meinen Ergebnissen an isolierten motorischen Nerven und Skeletmuskel (siehe unten) deckt.

Wie bei den mit Novokain vergifteten Tieren fehlten auch bei den mit Larokain behandelten Larven Krampferscheinungen vollkommen; es kam bei beiden Giften nach Störungen der Lageempfindung ohne weitere auffallende Symptome zur Lähmung. Eine Reizwirkung des Larokains auf die schleimhautähnliche Oberfläche der Larven war nicht festzustellen, wobei allerdings zu berücksichtigen ist, daß höhere Konzentrationen als 1:1000 nicht geprüft worden sind.

Vorbemerkung zu den Abschnitten II_4 — II_7.

Gestatteten schon die Untersuchungen an Amphibienlarven die Ermittlung von Konzentrations-Wirkungen, so mußte dies an isolierten Organen und Einzelzellen noch leichter sein, da hier die Frage der Resorption und der etwa damit in Beziehung stehenden Verschiebung der wirksamen Giftkonzentrationen gegenstandslos ist.

Geprüft wurden motorische Nerven, Skeletmuskeln und isolierte Herzen des Frosches, ferner rote Blutkörperchen vom Rind.

---

4. Die Bestimmung der lähmenden Schwellenkonzentrationen von Larokain und Novokain an den motorischen Nerven des Frosches.

Die Einwirkung von Larokain und Novokain auf die peripheren Nerven wurde an dem aus Nervus ischiadicus und Musculus gastrocnemius bestehenden sogenannten Nervmuskelpräparat geprüft. Die Versuchsanordnung wählte ich wie folgt:

Die Präparate wurden paarweise schonend und knochenfrei präpariert, dann wurde im Versuche je ein Teil des Paares mit Larokain und der zugehörige Teil mit einer entsprechenden Konzentration von Novokain behandelt. Auf diese Weise sollten individuelle Reaktionsunterschiede ausgeschaltet werden. Die Präparate befanden sich einzeln in weithalsigen Flaschen mit durchbohrten Korkstopfen. An der Achillessehne befestigte ich einen Faden, an dem die Präparate in der Durchbohrung des Stopfens aufgehängt waren, derart, daß nur der an seinem freien Ende (zentral) mit einer Glasperle belastete Nerv in die jeweils 20 ccm betragende Giftlösung soweit eintauchte, daß 1 cm seines distalen Teiles ebenso wie der Muskel außerhalb der Lösung blieb. Ich achtete genau darauf, daß beim Einhängen und beim Herausnehmen der Präparate in den Flaschen, welche die Muskeln als feuchte Kammer umschlossen, keinerlei Berührung mit der Gefäßwandung stattfand, sodaß jede Giftwirkung auf den Muskel und insbesondere auf die Nervenaustrittsstelle unmöglich war. Diese Anordnung war notwendig, da die früher durchgeführten Muskelversuche gezeigt hatten, daß der Muskel schon durch wesentlich geringere Konzentrationen zur Lähmung gebracht wurde als der Nerv. Die Reize erfolgten mit tetanischen Induktionsschlägen eines *Du-Bois-Reymond*'schen Schlitteninduktoriums. Als Reizstelle wurde jedesmal bei allen Versuchen die Mitte des Nerven gewählt. Jedes Präparat legte ich während der kurzen Prüfzeit auf eine besondere Glasplatte. Dann wurde für jedes Präparat der Normalrollenabstand ermittelt, bei

dem die ersten sichtbaren Zuckungen des Muskels auftraten. Ich achtete auch hierbei darauf, daß die Reizbahnen durch ungefähr gleich starke Zuckungen bei Ermittelung des Normalrollenabstandes gleich stark vorbeeinflußt waren. Hierauf wurden die Präparate in die einzelnen mit jeweils 20 ccm Lösung beschickten Gefäße in der oben beschriebenen Weise eingehängt und nun alle 10 Minuten auf ihr Verhalten hin geprüft. Die Verringerung des Rollenabstandes wurde jeweils aufgezeichnet, der geringste Rollenabstand, bis zu dem die Untersuchungen ausgedehnt wurden, war 10 cm; unter diesen Abstand ging ich nicht herunter, um keine Schädigung an dem Präparat zu verursachen, die eine Prüfung auf Erholung des Präparates ausgeschlossen hätte. Sofort nach Eintreten der Lähmung, d. h. beim Ausbleiben der Zuckungen bei einem Rollenabstande von 10 cm, wurden die Präparate zum Auswaschen in reine Ringerlösung eingehängt. Daraufhin wurde die Erholung wiederum im Abstande von 10 Minuten geprüft, außerdem wurden bei allen Versuchsreihen Kontrollpräparate in gleicher Anordnung unter Ringerlösung gesetzt und ihr Verhalten mit geprüft. Das Ergebnis mehrerer an insgesamt 32 verschiedenen Präparaten ausgeführter Versuchsreihen ist in der nachfolgenden Tabelle 3 zusammengestellt:

Tabelle 3.

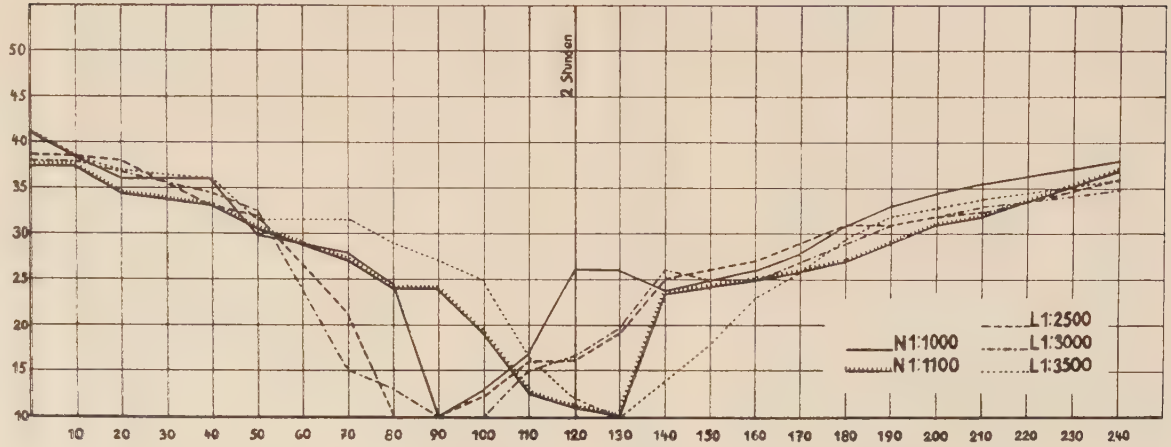
Lähmende Schwellenkonzentrationen am isolierten Nervmuskelpräparat des Frosches (Nervus ischiadicus und Musculus gastrocnemius).

Larokain		Novokain	
Konzentration	Zeit bis zur Lähmung	Konzentration	Zeit bis zur Lähmung
1 : 1000	49'	1 : 750	64'
1 : 2500	57'	1 : 1000	76'
1 : 3000	108'	1 : 1100	93'
1 : 3500	>120'	1 : 1150	>120'

Als Werte für die lähmende Schwellenkonzentrationen (Lähmung in etwa 2 Stunden) ergab sich für das Larokain 1 : 3000, für das Novokain 1 : 1100.

Graphische Darstellung

der Wirkungen verschiedener Konzentrationen von Larokain und Novokain auf den motorischen Nerven des Frosches (zu Seite 18).



Erklärung: Ordinate = Rollenabstand in cm (Erregbarkeit).
Abszisse = Zeit in Minuten
Absteigen der Kurven = Verlauf der Lähmung
Aufsteigen der Kurven = Verlauf der Erholung.

Am motorischen Nerven ist demnach Larokain etwa $2^3/_4$ mal wirksamer als Novokain.

Die Ergebnisse einer Versuchsreihe sind auf Seite 17 graphisch dargestellt. Hierbei zeigt sich in deutlich erkennbarer Weise, daß

1. Der Wirkungseintritt nach Larokain schneller erfolgte als nach Novokain und daß

2. die Erholung bei den mit Larokain vergifteten Nerven in allen Fällen wesentlich langsamer vor sich ging als bei den mit Novokain vergifteten Nerven.

Im übrigen konnte ich bei genügend langer Auswaschzeit in Ringerlösung feststellen, daß die Enderholung bei allen Giftlösungen von Larokain ungefähr die gleiche wie die von Novokain war.

---

5. Die Bestimmung der lähmenden Schwellenkonzentrationen von Larokain und Novokain am isolierten Skeletmuskel des Frosches.

Zur Prüfung der Larokain- und Novokainwirkung auf den Skeletmuskel benutzte ich den Musculus sartorius des Landfrosches (Rana temporaria). Die frisch und schonend präparierten Sartorien wurden paarweise in einen von *Gürber* angegebenen und von *Geßner* näher beschriebenen Apparat in je 20 ccm Giftlösung gebracht und durch Einzelinduktionsöffnungsschläge in Abständen von etwa 30 Sekunden elektrisch gereizt. Die während des Versuches stets gleichbleibenden Stromstöße erzeugten isotonische Zuckungen, die mittels Schreibhebel auf dem Kymographion verzeichnet wurden. Die Anordnung war so getroffen, daß die beiden Muskeln, von denen der eine stets mit einer Larokainlösung und der andere mit einer entsprechenden Novokainlösung vergiftet wurde [1]), gleichzeitig übereinander ihre Tätigkeit aufschrieben. Als Lähmung setzte ich den Zeitpunkt, an dem die Reizung

[1]) In anderen Versuchen wurden ebenso wie bei den Herzversuchen (s. S. 22) die beiden Pharmaka wechselweise hintereinander an denselben Muskeln geprüft.

des Muskels nicht mehr durch einen Ausschlag des Schreibhebels beantwortet wurde. Sofort nach Eintritt der Lähmung wurde anstelle der Giftlösung Ringerlösung in den Apparat eingebracht und nunmehr die Erholung beobachtet. Diese wurde angenommen, sobald das Präparat die ununterbrochen durchgeführten Reizungen wiederum mit Ausschlägen beantwortete und zwar wurde aus der Höhe der nach dem Auswaschen mit Ringer auftretenden Kontraktionen auf den Grad der Erholung geschlossen und volle Erholung nur dann angenommen, wenn die alte Hubhöhe wieder ganz oder annähernd erreicht wurde.

Die Hauptergebnisse dieser an Sartorien durchgeführten Untersuchungen sind in der folgenden Tabelle Nr. 4 zusammengestellt.

Tabelle 4. Temp. 17½° C

Lähmende Schwellenkonzentrationen am isolierten Skeletmuskel des Frosches (musculus sartorius).			
Larokain		Novokain	
Konzentration	Zeit bis zur Lähmung in Min.	Konzentration	Zeit bis zur Lähmung in Min.
1 : 100	<½'×	1 : 100	1½'
1 : 500	1'	1 : 1000	10'
1 : 1000	1½'	1 : 2000	16'
1 : 2000	8'	1 : 3000	42'
1 : 6000	12½'	1 : 4000	37'
1 : 10000	43'	1 : 4250	108'
1 : 12000	50'	1 : 4500	⊖
1 : 14000	77'	1 : 5000	⊖
1 : 14500	136'		
1 : 15000	⊖		

× hierbei trat trotz sofortiger Auswaschung keine Erholung ein!
⊖ keine Lähmung innerhalb von 2 Stunden.

Aus der Tabelle 4 ergeben sich folgende Werte für die lähmenden Schwellenkonzentrationen:

1. Larokain 1:14500
2. Novokain 1: 4250.

Abbildung 1.

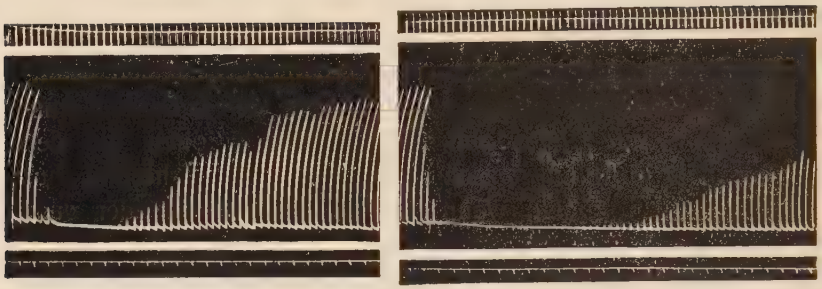
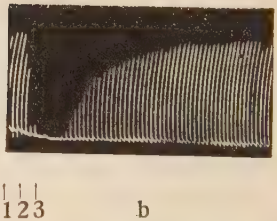
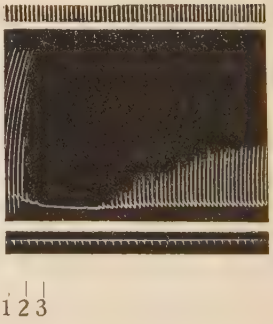


Abbildung 2.

a



b



Erklärung zu Abbildung 1—2:
2 Paar Sartorien vom Frosch (Rana temporaria); 3-fach vergrößert; Zeit = 30 Sekunden (untere Marke);
Oeffnungsinduktionsreize = obere Marke.
Abbildung 1:
1 = Ringer; 2 = Novokain 1:100;
3 = Ringer;
4 = Larokain 1:500; 5 = Ringer.
Abbildung 2:
a) 1 = Ringer; 2 = Novokain 1: 500;
3 = Ringer;
b) 1 = Ringer; 2 = Larokain 1:1000;
3 = Ringer;

Danach ist am Skeletmuskel des Frosches Larokain fast $3^1/_2$ mal wirksamer als Novokain.

Wie bei den Amphibienlarven und an den motorischen Nerven des Frosches war auch am Skeletmuskel des Frosches nach Larokain-Einwirkung der Wirkungseintritt bedeutend schneller und die Erholung erheblich langsamer als nach Novokain-Einwirkung. Dies zeigte sich besonders deutlich (S. auch Tabelle 4) bei den höheren Konzentrationen. So blieb nach Larokain 1:100, das in weniger als einer halben Minute zur völligen Lähmung führte, die Erholung vollständig aus, während wie Abbildung 1, bei *2* (Seite 20) zeigt, nach Novokain 1:100, das erst nach $1^1/_2$ Minute zur Lähmung führte, die Erholung schnell eintrat und vollständig war. Wie Abbildung 1 weiter zeigt, war Larokain 1:500 für den Muskel noch erheblich giftiger als Novokain 1:100 an demselben Muskel. Die Erholung des mit Larokain vergifteten Muskels ging nur langsam und unvollständig vor sich.

Abbildung 2 (Seite 20) zeigt von einem anderen Muskelpaar, daß Larokain 1:1000 (Abbildung 2a) für den Skeletmuskel erheblich giftiger war als Novokain 1:500.

Das oben angeführte Wirkungsverhältnis von Larokain und Novokain für den Skeletmuskel gilt somit nur für die Schwellenkonzentrationen, beim Vergleich höherer Konzentrationen von Larokain und Novokain ergibt sich eine etwa 5fach höhere Giftigkeit des Larokains.

6. Die Einwirkung von Larokain und Novokain auf isolierte Froschherzen.

Zu diesen Versuchen benutzte ich nach der Methode von *Straub* isolierte Herzen des Wasserfrosches (Rana esculenta), die an einer mit 1 ccm Ringerlösung beschickten Kanüle schlugen und durch einen mit der Herzspitze verbundenen Schreibhebel ihre isotonischen Kontraktionen auf dem Kymographion mit $3^1/_2$facher Vergrößerung verzeichneten. Die Speiseflüssigkeit der Herzen wurde ständig durch eine in die Straubkanüle eingeschmolzene Glaskapillare mit Sauerstoff versorgt. Besondere Sorgfalt verwendete ich auf das Auswechseln des Kanüleninhaltes, derart, daß durch dreimal wiederholtes Absaugen der alten und Wiederzufügen der frischen Lösung die vollständige Entfernung der ersten Lösung aus dem Herzen erzielt wurde; hierdurch wurde erreicht, daß die in die Herzkanüle eingebrachte Giftkonzentration praktisch mit der am Herzen einwirkenden Konzentration der Pharmaka übereinstimmte.

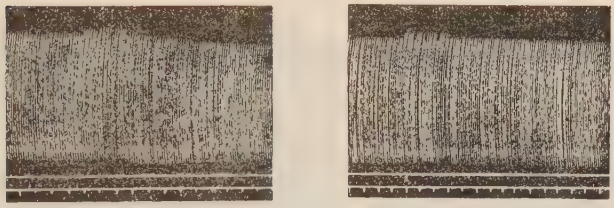
Um die an isolierten Froschherzen stark ausgeprägte individuelle Giftempfindlichkeit (siehe die Untersuchungen von *Geßner* über Panthesin und Novokain) auszuschalten, wurden die Pharmaka wechselweise nacheinander an demselben Herzen geprüft und zwar so, daß nach der Einwirkung des ersten Pharmakons das Herz durch Ringerspülungen wieder giftfrei gemacht und zur normalen Tätigkeit zurückgeführt wurde, ehe ich das zweite Pharmakon zugab. Da, wie sich zeigte, das Larokain in höheren Konzentrationen das Herz bedeutend stärker schädigte als Novokain, mußte in solchen Fällen zunächst das Novokain und dann erst Larokain gereicht werden. Andererseits ging ich auch so vor, daß ich die beiden Pharmaka (in den hohen Konzentrationen) an zwei verschiedenen Herzen prüfte, deren Reaktionsgleichheit zuvor durch niedrige Konzentrationen beider Gifte sichergestellt war.

Um einen Vergleich der Herzwirksamkeit von Larokain und Novokain zu ermöglichen, suchte ich diejenigen

Konzentrationen beider Pharmaka, welche im Kurvenbild die gleichen Vergiftungserscheinungen ergaben. Dieses Vorgehen wurde dadurch ermöglicht, daß die Herzwirkung von Larokain und Novokain, wie auch die Kurven in den Abbildungen 3—5 ergeben, qualitativ übereinstimmende Werte zeigten:

Schwache Konzentrationen von Larokain (1:100000 bis 1:85000) erzeugten am Froschherzen innerhalb 3 Minuten nur eine mit der Konzentration zunehmende Abnahme der Hubhöhen (siehe Abb. 3). Mittlere Konzentrationen von

Abbildung 3.

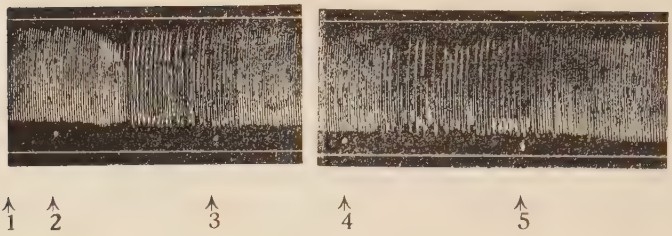


Erklärung zu Abbildung 3:
Herz von Rana esculenta, an der Straub'schen Kanüle; $3^1/_2$-fache Vergrößerung; Zeit = je 10 Sekunden.
1 = Ringer
2 = Larokain 1:85000
zwischen 2 und 3 Ringerspülung und 4 Minuten Zwischenraum
3 = Novokain 1:27500

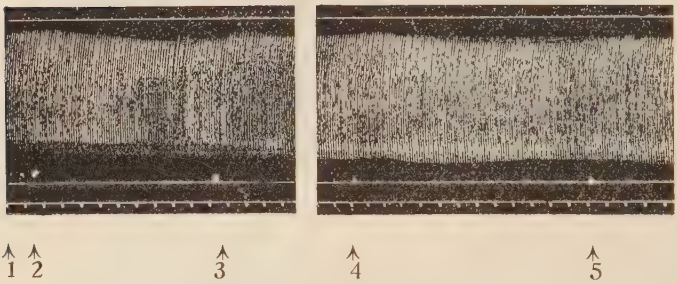
Larokain (1:75000 bis etwa 1:25000) führten nach starker Abnahme der Hubhöhen schnell zum Auftreten von Frequenz- und Ueberleitungsstörungen, wie dies deutlich aus Abbildung 4 bis 5 hervorgeht, und wie dies für Novokain und andere Lokalanaesthetika bereits von *Geßner, Nauheimer* und *Klenke* beschrieben worden ist. Hohe Konzentrationen von Larokain (wie 1:20000 bis 1:5000) brachten das Herz nach sehr schnell einsetzenden Frequenz- und Ueberleitungsstörungen vorübergehend zum Stillstand, der dann durch eine stark verlangsamte und ganz unregelmäßige Herztätigkeit abgelöst

Abbildung 4 und 5.

4 a 4 b



5 a 5 b



Erklärung zu Abbildung 4 und 5:

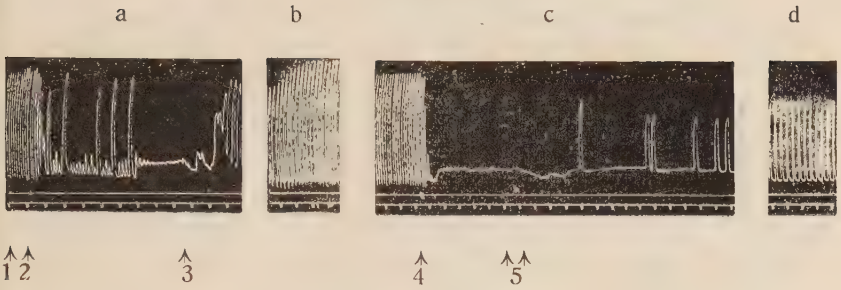
2 verschiedene Herzen von Rana esculenta, an der Straub'schen Kanüle, $3^1/_2$-fache Vergrößerung; Zeit je 10 Sekunden.

4)
1 = Ringer
2 = Larokain 1 : 25000
3 = Ringer
4 = Novokain 1 : 5000
5 = Ringer

5)
1 = Ringer
2 = Novokain 1 : 5000
3 = Ringer
4 = Larokain 1 : 25000
5 = Ringer

wurde, die erst nach mehreren Ringerspülungen einer normalen aber noch immer stark verlangsamten Herztätigkeit Platz machte. Nach noch höheren Konzentrationen (1 : 2500 bis 1 : 1000) trat der diastolische Herzstillstand fast augenblicklich ein (Abbildung 6) und war durch Zugabe von Suprarenin nicht, durch Auswaschen mit Ringerlösung dagegen innerhalb weniger Sekunden aufzuheben, wobei aber eine

Abbildung 6.



Erklärung zu Abbildung 6:

Herz von Rana esculenta, an der Straub'schen Kanüle; $3^1/_2$-fache Vergrößerung; Zeit = je 10 Sekunden.

a) 1 = Ringer; 2 = Novokain 1 : 200; 3 = Ringer;
b) 2 Minuten nach a); inzwischen keine weitere Ringerspülung (sehr gute Erholung!);
c) Fortsetzung von b); 5 Minuten nach b); 4 = Larokain 1 : 1000; 5 = Ringer;
d) 14 Minuten nach c); inzwischen nochmalige Ringerspülung (schlechte Erholung).

starke Bradykardie bestehen blieb, die erst durch mehrfache Ringerspülungen langsam zu beheben war. Die verhältnismäßig schnelle Aufhebbarkeit des Larokain-Herzstillstandes durch Ringer, die Wirkungslosigkeit der Suprareninzugabe nach eingetretenem Herzstillstand, ferner die Tatsache, daß Larokain sehr schnell zu Ueberleitungsstörungen und Bradykardie führte, und daß endlich Suprarenin nach Einwirkung mittlerer Konzentrationen von Larokain wohl die Ueberleitungsstörungen, nicht dagegen die Bradykardie aufzuheben vermochte, spricht dafür, daß das Larokain nicht so sehr die kontraktile Substanz des Herzens als vielmehr die Reizbildung und die Reizleitung des Herzens schädigen dürfte. Diese Schädigung des Froschherzens muß im Gegensatze zur Wirkung anderer Lokalanaesthetika (Novokain und Perkain siehe bei *Geßner,* Pantokain siehe bei *Klenke*) recht eingreifend sein, da der mit Novokain, Perkain und Pantokain erzeugte Herzstillstand durch Suprarenin schnell

Tabelle 5.

Vergleich der Wirksamkeit von Larokain und Novokain an jeweils demselben Froschherzen.

Herz Nr.	Larokain Konzentration	Novokain Konzentration	Reihenfolge der Gifte	Wirksamkeit	Bemerkungen
23	1 : 1000	1 : 200	N/L	L > N	Erholung bei beiden gleich gut
24	1 : 1000	1 : 200	N/L	L > N	„ „
19a	1 : 5000	1 : 1000	L/N	L > N	„ „
19b	1 : 5000	1 : 1000	L/N	L > N	Erholung bei L besser als bei N
27a	1 : 10000	1 : 2500	L/N	L = N	Erholung bei beiden gleich gut
27b	1 : 10000	1 : 2500	N/L	N > L	Erholung bei L schlechter als bei N
28a	1 : 25000	1 : 5000	L/N	N > L	Erholung bei beiden gleich gut
28b	1 : 25000	1 : 5000	N/L	N > L	„ „
23a	1 : 50000	1 : 15000	L/N	L > N	„ „
23b	1 : 50000	1 : 15000	N/L	L > N	„ „
21a	1 : 75000	1 : 25000	N/L	L >> N	„ „
21b	1 : 75000	1 : 25000	L/N	L >> N	„ „
22a	1 : 85000	1 : 27500	L/N	L eben wirksam N unwirksam	— —
22b	1 : 85000	1 : 27500	L/N	L eben wirksam N unwirksam	— —
20a	1 : 100000	1 : 30000	N/L	L eben wirksam N unwirksam	— —
20b	1 : 100000	1 : 30000	L/N	beide unwirksam	— —

Zeichen: > eben stärker; >> erheblich stärker.

aufgehoben und auch die durch diese Gifte herbeigeführte Bradykardie von Suprarenin schnell beseitigt wurde.

Die Erholung der mit Larokain vergifteten Froschherzen nach Ausspülen des Giftes mit Ringerlösung war fast durchweg ebenso gut wie nach Vergiftung mit wirkungsgleichen Novokainkonzentrationen und entsprechender Ausspülung. Nur nach sehr hohen Konzentrationen von Larokain (z. B. 1%) blieb die Erholung völlig aus, während nach Novokain auch in solchen Fällen noch Erholung eintrat. Diese Beobachtungen decken sich gut mit den Befunden am isolierten Froschmuskel.

Die Prüfung des Wirkungsverhältnisses von Larokain und Novokain am isolierten Froschherzen nach den oben angegebenen Grundsätzen ergab, wie Abbildung 3—6 in 4 Beispielen und Tabelle 5 (s. Seite 26) in einer großen Reihe von Konzentrationen zeigen, daß Larokain für das isolierte Froschherz mindestens 3 mal, in vielen Fällen sogar bis 5 mal giftiger ist als Novokain.

---

7. Die Einwirkung von Larokain und Novokain auf überlebende Einzellen.

Zu diesen Versuchen benutzte ich die überlebenden roten Blutkörperchen in der Form von defibriniertem Rinderblut, das nach der Entnahme im Kühlschrank unter gleicher Temperatur (4° C) gehalten wurde. Die Versuche wurden möglichst am selben Tage nach Gewinnung des Blutes durchgeführt, vor allem wurden stets die vergleichenden Untersuchungen mit Lösungen von Larokain und Novokain an demselben Blut und unter denselben Bedingungen vorgenommen. Die Einwirkung der Pharmaka auf die als isolierte Einzelzellen verwendeten roten Blutkörperchen wurde in zweierlei Richtung geprüft, die zu Veränderungen führen, welche sich in jedem Falle leicht und eindeutig feststellen lassen. Es handelt sich um folgende zwei Veränderungen der Blutkörperchen:

1. Veränderung des Volumens, die mittels des Haematokritverfahrens zu messen ist unter der Voraussetzung, daß eine dem Blut genau angepaßte isotonische Ringerlösung zur Anwendung kommt, die eine Quellung oder Schrumpfung der Blutkörperchen ausschließt, sodaß eine etwa beobachtete Volumenveränderung der Blutkörperchen nur als spezifische Veränderung durch das Pharmakon anzusprechen ist;

2. Haemolyse, die am Uebergang der Deckfarbe des Blutes in die durchsichtige Lackfarbe im allgemeinen klar zu entscheiden ist. Nicht ganz eindeutig war die Feststellung in den Fällen, in denen nur eine teilweise Haemolyse auftrat. Diese Zwischenstufen sind jedoch bei Aufstellung der Tabellen außer Ansatz gelassen und nur die Stufen angeführt, in denen eine klare und eindeutige Feststellung zu treffen war.

a) die spezifisch quellende Wirkung:

Die zu untersuchenden Konzentrationen der beiden Pharmaka Larokain und Novokain, welche mit einer dem Blute genau isotonischen Ringerlösung versetzt waren, wurden zu je 2 ccm in Haematokritröhrchen gefüllt und dann wurde mit einer, mit $^1/_{100}$ ccm-Einteilung versehenen, feinen Pipette je genau 0.08 ccm defibriniertes Rinderblut zugegeben. Das Gemisch ließ ich bei Zimmertemperatur 45 Minuten stehen und zentrifugierte anschließend in Zehnminutenperioden bis zur Volumkonstanz der Blutkörperchen. In jeden Versuch wurde gleichzeitig eine Kontrolle Ringerlösung mit entsprechendem Blutzusatze eingestellt und der für diese Kontrolle gefundene Wert gleich 100 gesetzt, während die für Larokain und Novokain ermittelten Werte auf 100 bezogen wurden. Nach Feststellung der Fehlergrenze dieser Methode, die $\pm 4\ ^0/_0$ betrug, waren mit Sicherheit erst die Werte von mehr als 104 als Quellung und von weniger als 96 als Schrumpfung zu bezeichnen und zu verwerten.

Tabelle 6.

Haematokritwerte.

Larokain		Novokain	
1,5% = 1 : 66	nicht ablesbar, part. Haemolys.	2 % = 1 : 50	105
1 % = 1 : 100	110	1 % = 1 : 100	104
0,5% = 1 : 200	107	0,5% = 1 : 200	100

Aus der Tabelle 6 geht hervor, daß Larokain wie Novokain (*Bernhard* und *Hesselmann*), Panthesin (*Geßner*), Pantokain (*Klenke*) eine spezifisch quellende Wirkung auf Erythrocyten ausübt, die beim Larokain (1 % und 0,5 %) erheblich stärker ist als bei Anwendung gleicher Novokainkonzentrationen.

b) Die haemolytische Wirkung:

Bei den Haematokritversuchen führte Larokain 1:66 (1,5 %) bereits bei Zimmertemperatur zur partiellen Haemolyse, daher schien die Prüfung der haemolytischen Wirksamkeit von Larokain und Novokain angebracht, die in der nachstehend beschriebenen Weise durchgeführt wurde: Je 5 ccm Giftlösung, welche wie bei dem Haematokritverfahren wiederum mit genau isotonischer Ringerlösung angesetzt war, wurde im Thermostaten auf die Temperatur von 37° C gebracht und, nachdem jeder Giftlösung 0,05 ccm defibriniertes Rinderblut zugesetzt worden war, auf dieser Höhe gehalten. Die Zeiten bis zum Eintritte der Haemolyse bei den einzelnen Giftlösungen sind in der folgenden Tabelle Nr. 7 (Seite 30) zusammengestellt.

Aus der Tabelle 7 ergibt sich, daß die haemolytische Schwellenkonzentration von Larokain 1:250—1:500, die von Novokain dagegen 1:16,6 betrug. Somit erwies sich Larokain gemessen an der haemolytischen Wirksamkeit 15—30 mal giftiger als Novokain.

Wie *Klenke* schon ausdrücklich hervorgehoben hat, gestatten die Ergebnisse der Haemolyseversuche mit Larokain keinen Schluß auf die etwaige haemolytische Wirksamkeit des Larokains am Menschen. Immerhin dürften die Ergeb-

Tabelle 7.

Haemolyseversuch, 37° C	
Larokain	Novokain
1 : 50 = 2% H + 19'	1 : 12,5 = 8% H + 21 Stunden
1 : 60 = 1,66% H + 63'	1 : 14,3 = 7% H + 21 „
1 : 70 = 1,43% H + 93'	1 : 16,6 = 6% H + 21 „
1 : 80 = 1,25% H + 119'	1 : 20 = 5% H 0 48 „
1 : 90 = 1,1% H + 135'	1 : 25 = 4% H 0 48 „
1 : 100 = 1% H + 171'	1 : 50 = 2% H 0 48 „
1 : 250 = 0,4% H + 16 Std.	1 : 100 = 1% H 0 48 „
1 : 500 = 0,2% H + partiell 16 Stunden	Anmerkg. je 5 ccm Larokain- bzw. Novokainringerlösung + 0,05 ccm defibrin. Rinderblut
1 : 1000 = 0,1% H 0 16 Std.	

H + = Haemolyse trat ein. H 0 = Haemolyse trat nicht ein.

nisse dazu Veranlassung geben, bei der klinischen Verwendung von Larokain auf eine etwaige Haemolysewirkung des Larokains zu achten.

Andererseits bringen aber meine Haemolyseversuche die im Vergleich zum Novokain unverhältnismäßig hohe Zellgiftigkeit des Larokains zum Ausdruck.

8. Die lokalanaesthetische Wirkung von Larokain und Novokain.

Nach Feststellung der physikalisch-chemischen Eigenschaften von Larokain und nach Ermittlung der Giftigkeit von Larokain im Verhältnis zu Novokain ging ich nun dazu über, die praktisch wichtigste Wirkung von Larokain, und zwar die lokalanaesthetische Wirkung sowohl an der Hornhaut des Kaninchenauges (Oberflächenanaesthesie) als auch in Quaddelversuchen am Menschen (Infiltrationsanaesthesie) zu prüfen.

a) die Oberflächenanaesthesie (Hornhaut des Kaninchenauges).

Zu den Untersuchungen benutzte ich mehrere Kaninchen, die nur je einmal am Tage in die Versuche eingestellt

wurden. Um eine etwaige individuelle Reaktionsverschiedenheit auszuschließen, wurde bei den Versuchen jeweils in das eine Auge Larokain und in das andere eine ungefähr wirkungsgleiche Konzentration von Novokain gegeben. Ich träufelte je 10 Tropfen der zu untersuchenden Giftlösung bei wagerechter Lage des Auges in den Bindehautsack ein und verhinderte durch einminutenlanges Zuhalten der Lider das Ausfließen der Lösungen. Mit einer Reizborste wurde dann die Empfindlichkeit der Hornhaut geprüft. Vor Beginn der Versuche wurden die Wimperhaare der Kaninchen abgeschnitten, um zu vermeiden, daß der Lidreflex durch unbeabsichtigtes Berühren einer Wimper ausgelöst werden konnte. Gemessen wurde die Zeit bis zum Erlöschen des Cornealreflexes und von da bis zur Aufhebung der Anaesthesie.

Die Ergebnisse dieser Versuche finden sich in Tabelle 8.

Tabelle 8.

Oberflächenanaesthesie an der Cornea des Kaninchenauges.			
Larokain		Novokain	
Konzentration	Dauer der Anaesthesie	Konzentration	Dauer der Anaesthesie
1 : 20 = 5%	90'	1 : 20 = 5%	32'
1 : 25 = 4%	49'	1 : 33 = 3%	26'
1 : 50 = 2%	40'	1 : 50 = 2%	12'
1 : 100 = 1%	34'	1 : 58 = 1,75%	9'
1 : 125 = 0,8%	26'	1 : 67 = 1,5%	1½'
1 : 200 = 0,5%	9'	1 : 67 = 1,5%	keine Anaesth.
1 : 300 = 0,33%	8'	1 : 70 = 1,43%	„
1 : 500 = 0,2%	3'	1 : 100 = 1%	„
1 : 600 = 0,16%	keine Anaesth.		

Aus der Tabelle 8 ergibt sich, daß Larokain 1:500 und Novokain 1:67 die lokalanaesthetischen Schwellenkonzentrationen darstellten, daß somit das Larokain an der Hornhaut des Kaninchenauges als Oberflächenanaesthetikum knapp $7^1/_2$ mal wirksamer als Novokain war.

Da die Dauer der Larokainoberflächenanaesthesie nach höheren Konzentrationen von Larokain und Novokain (2%

und 5%) nur etwa 3 mal länger als die des Novokains war, kann dem Larokain als Oberflächenanaesthetikum wohl kaum eine größere Bedeutung als dem Novokain beigemessen werden; jedenfalls bleibt das Larokain als Oberflächenanaesthetikum nicht nur erheblich hinter Pantokain (*Klenke*) und Kokain, sondern vor allem sehr weit hinter dem hochwirksamen Perkain (*Geßner*) zurück.

Es darf nicht verschwiegen werden, daß meine Ergebnisse im Widerspruche stehen sowohl zu den Untersuchungen von *Dietrichs* als auch zu den Ergebnissen von *Fromherz*. Beide Forscher fanden das Larokain erheblich wirksamer. Die Ergebnisse von *Dietrichs* können aber m. E. zur Beurteilung dieser Frage nicht verwertet werden, da *Dietrichs* keine Vergleichsversuche mit Novokain ausgeführt und auch sonst eine stark abweichende Methodik benutzt hat. Bei *Fromherz* wiederum fehlen Angaben über die Schwellenkonzentrationen, vielmehr sind hier Vergleiche zwischen der Wirkungsdauer nach Larokain-, Kokain- und Novokainanwendung gezogen und daraus auf eine erhebliche, die des Kokains übertreffende oberflächenanaesthetische Wirksamkeit des Larokains geschlossen. Möglich ist, daß die Differenz zwischen den Ergebnissen von *Fromherz* und meinen Befunden durch die Verschiedenheit der Methodik bedingt ist.

Reizerscheinungen an der Hornhaut und im Bindehautsacke des Kaninchenauges traten nach Einträufeln von Larokain (bis zu 5%) ebenso wenig auf wie nach Novokain, was sich mit den klinischen Beobachtungen von *Balcarek* deckt.

Von den vorliegenden klinischen Berichten ist der von *Koch* an dieser Stelle anzuführen, der als wirksamste Lösung 5—10% nennt und die 5%ige Lösung in ihrer Wirkung dem 10%igen Kokain, die 10%ige dem 20%igen Kokain entsprechend gleichsetzt. In ihren Prospekten gibt die herstellende Firma ebenfalls für die Oberflächenanaesthesie bei laryngologischen Operationen eine Konzentration von 5—10% an und bezeichnet die durch

Larokain erzielte Corneal- und Conjunktivalanaesthesie stärker als bei Verwendung von gleichkonzentrierten Kokainlösungen.

b) Die Infiltrationsanaesthesie (Quaddelversuche am Menschen).

Diese Versuche wurden an dem Verfasser vorgenommen, und zwar führte Herr Privatdozent Dr. *Geßner* die Injektion der nach Art und Konzentration der Versuchsperson unbekannten Lösungen, sowie die Prüfung der Sensibilität (bei geschlossenen Augen der Versuchsperson) durch. Die Quaddeln wurden stets an der Beugeseite des proximalen Teiles der enthaarten Unterarme mittels der früher beschriebenen $^1/_2$ ccm-Liebergspritze und sehr feiner Nadel intrakutan gesetzt. Von den Lösungen, die in Ampullen gefüllt und durch 10 Minuten langes Kochen sterilisiert worden waren, wurden jeweils 0,05 ccm Flüssigkeit injiziert. Durch das Kochen trat keine Veränderung der Lösungen ein, selbst 2 Stunden langes Kochen von Larokain-Ampullenlösungen zeigte, wie Versuche an der Hornhaut des Kaninchenauges ergaben, keine Wirkungsabnahme, sodaß hinsichtlich Sterilisierbarkeit das Larokain dem Novokain als gleichwertig anzusehen sein dürfte.

Die Lösungen wurden in allen Fällen ohne Adrenalinzusatz verwendet, um die Wirkung der Lokalanaesthetika an sich prüfen zu können. Sofort nach Setzen der Quaddel begann die Sensibilitätsprüfung derart, daß durch Nadelstiche die Schmerzempfindung und mittels eines ganz feinen, ausgeglühten Platindrahtes [1]) die Berührungsempfindung festgestellt wurde. Bestimmt wurde die Zeit bis zum Eintritt der vollen Analgesie und Anaesthesie [2]), sowie die Zeit bis zur Wiederkehr der beiden Empfindungen (Anaesthesiedauer).

---

[1]) Nach Angabe von *Geßner* wurde ein ganz feiner Platindraht mit einem Ende in einen Glasstab eingeschmolzen und anstelle einer Reizborste verwendet. Das Instrument, jederzeit durch einfaches Ausglühen leicht und schnell steril zu machen, bewährte sich sehr.

[2]) Anaesthesie hier im engeren Sinne als Aufhebung der Berührungsempfindung.

Da für die klinische Beurteilung der lokalanaesthetischen Wirksamkeit die Aufhebung der Schmerzempfindung das ausschlaggebende Moment darstellt, habe ich, der Forderung von *Wiedhopf* folgend, nur den Zustand voller Schmerzfreiheit gleich Analgesie [1]) als Anaesthesie im klinischen Sinne gewertet; habe aber der Vollständigkeit halber auch die Werte für die Aufhebung der Berührungsempfindung (Anaesthesie im engeren Sinne[2])) mit in die folgende Tabelle 9 (Seite 35) aufgenommen.

Aus der Tabelle 9 geht hervor, daß die lokalanaesthetischen Schwellenkonzentrationen im Quaddelversuch für Larokain 1 : 4000 (0,025%)
Novokain 1 : 2000 (0,05%)
betrugen, daß somit hiernach Larokain sich doppelt so wirksam als Novokain erwies.

Nimmt man diese doppelte Wirksamkeit des Larokains als Vergleichsgrundlage und setzt nun die verschiedenen Konzentrationen von Larokain mit den jeweils doppelt so hohen Konzentrationen von Novokain in Beziehung, so ergibt sich bei den höheren, praktisch bedeutsamen Konzentrationen beider Pharmaka (Larokain 2%, 1%, 0,5% — Novokain 4%, 2%, 1%) kein Unterschied im Wirkungseintritt, dagegen eine deutlich längere Dauer der Analgesie[1]) beim Novokain. Hinsichtlich der Anaesthesie[2]) (Aufhebung der Berührungsempfindung) war auch ein schnelleres Eintreten der Novokainwirkung und ebenfalls eine längere Dauer der Novokainanaesthesie zu beobachten.

Danach dürfte dem Larokain hinsichtlich Infiltrationsanaesthesie nur knapp die doppelte Wirksamkeit des Novokains zugesprochen werden. Dieses deckt sich auch mit den Befunden von *Fromherz*, welcher am sensiblen Nervenstamme des Frosches Larokain etwa doppelt so wirksam wie Novokain fand.

[1]) Analgesie hier und im folgenden als volle Schmerzfreiheit gegen Nadelstiche.
[2]) Anaesthesie hier und im folgenden als Aufhebung der Berührungsempfindung gewertet.

Tabelle 9.

Quaddelversuche am Menschen.					
Larokain			Novokain		
Konzentration	Zeit bis zum Eintritt der **Analgesie** bzw. d. Anaesthesie	Dauer der **Analgesie** Anaesthesie	Konzentration	Zeit bis zum Eintritt der **Analgesie** bzw. d. Anaesthesie	Dauer der **Analgesie** Anaesthesie
1 : 50 = 2%	0' 0'	69' 61'	1 : 25 = 4%	0 0'	79' 65'
1 : 100 = 1%	0' 2½'	26' 26'	1 : 50 = 2%	0' 1'	48' 43'
1 : 200 = 0,5%	0' 1⅔'	17' 15'	1 : 100 = 1%	0' 1¾'	23' 19'
1 : 400 = 0,25%	0' 2⅙'	14' 9'	1 : 200 = 0,5%	0' 1½'	16½' 14½'
1 : 500 = 0,2%	0' 4¼'	14½' 4'	1 : 400 = 0,25%	0' 3¾'	12' 4½'
1 : 1000 = 0,1%	0' k. vollst. Anaesthesie mehr	9' Hypaesth. 3'	1 : 500 = 0,2%	0' 3½'	10' 3'
1 : 2000 = 0,05%	1' keine Anaesthesie	3' —	1 : 1000 = 0,1%	½' keine Anaesthesie	9' —
1 : 4000 = 0,025%	1' keine Anaesthesie	3½' —	1 : 2000 = 0,05%	⅙' keine Anaesthesie	5¼' —
1 : 5000 = 0,02%	**keine Analgesie** keine Anaesthesie	— —	1 : 4000 = 0,025%	**Hypalgesie** ¾' keine Anaesthesie	5½' —
1 : 10000 = 0,01%	**keine Analgesie** keine Anaesthesie	— —	1 : 5000 = 0,02%	**keine Analgesie** keine Anaesthesie	— —

Analgesie = Aufhebung der Schmerzempfindung (Fett-Druck).
Anaesthesie hier = Aufhebung der Tast- und Berührungsempfindung (gewöhnlicher Druck).
0 = sofort, die übrigen Zahlen = Zeit in Minuten.

Die im Quaddelversuche ermittelte lokalanaesthetische Wirksamkeit des Larokains läßt sich naturgemäß nicht ohne weiteres auf den wirklichen Anaesthesiewert des Larokains bei klinischer Anwendung übertragen, weil, wie oben angeführt, meine Untersuchungen absichtlich ohne Adrenalinzusatz durchgeführt wurden, der Kliniker aber für die Infiltrations- und Leitungsanaesthesie niemals auf Adrenalinzusatz verzichten wird; außerdem kann eine intrakutan gesetzte Quaddel nicht ohne weiteres mit der Infiltrations- oder gar Leitungsanaesthesie verglichen werden. Letzten Endes dürfte somit hier die Praxis über die Wirksamkeit des Larokains im Vergleich zu der des Novokains zu entscheiden haben.

Zur Erzielung einer völligen, von Neben- und Nachwirkungen freien Leitungsanaesthesie gibt die Firma als mittlere Konzentration 0,5 – 1% an. Setzt man auf Grund der klinischen Erfahrungen als mittlere Konzentration für die Novokainleitungsanaesthesie 2%, so ist aus all diesem zu folgern, daß Larokain etwa die doppelte Wirksamkeit des Novokains besitzt.

Reizerscheinungen, wie Schmerzen bei der Injektion und Nachschmerzen nach Abklingen der Anaesthesie, konnten bei den Quaddelversuchen weder nach Larokain noch nach Novokain beobachtet werden. Dagegen ergab sich regelmäßig, daß die Larokainquaddeln, besonders nach Einspritzen der praktisch wichtigen Konzentrationen von 0,5 und 1%, sofort eine bei den Novokainquaddeln stets fehlende Rötung und eine auffallend schnelle Resorption (diese auch nach Einspritzung der schwachen Konzentrationen von Larokain) zeigten. Beide Erscheinungen dürften wohl am ehesten auf eine gefäßerweiternde Wirkung des Larokains zurückzuführen sein, da hierdurch sowohl die Rötung (Hyperämie) als auch die schnelle Resorption der Injektionsflüssigkeit zwanglos erklärt wird, und da sich, wie im folgenden beschrieben ist, auch am isolierten Warmblütergefäßstreifen eine erheblich gefäßerweiternde Wirkung des Larokains zeigen ließ.

9. Die Einwirkung von Larokain und Novokain auf die Blutgefäße; die Verträglichkeit mit Adrenalin.

Da die Gefäßwirkung der Lokalanaesthetika, insbesondere ihre Verträglichkeit mit Adrenalin, von ausschlaggebender Bedeutung für die praktische Brauchbarkeit ist, schien mir die Untersuchung der Gefäßwirkung des Larokains um so mehr angebracht, als die bei den Quaddelversuchen beobachtete Rötung und schnelle Resorption der Quaddeln auf eine gefäßerweiternde Wirkung des Larokains schließen ließ. Verwendet wurde das klassische Streifenpräparat der Kälberkarotis nach der Methode von *O. B. Meyer* und von *v. Frey*. Im übrigen ging ich folgendermaßen vor: Aus einem Gefäß wurden jeweils zwei 1 cm breite, benachbarte Streifen geschnitten und in einem von *O. Geßner* beschriebenen Apparat bei 37 Grad C in reichlich mit Sauerstoff durchperlter Ringerlösung suspendiert überlebend gehalten. Die Bewegung der Ringmuskulatur wurde mit 5-facher Vergrößerung nach Vordehnung und Versuchsbelastung von 25 g auf dem Kymographion verzeichnet. Die Pharmaka wurden in bestimmter Konzentration in die 20 ccm fassenden Badgefäße nach vorheriger Erwärmung auf 39 bis 40 Grad C zugegeben, um Abkühlungsreize zu vermeiden. Die Vergiftung der Präparate erfolgte so, daß von einem Paar jeweils 1 Teil mit Larokain, der andere als Kontrollstreifen zur Prüfung auf Adrenalinempfindlichkeit mit Adrenalin behandelt wurde[1]).

Zunächst ließ ich Larokain allein auf die Blutgefäßpräparate einwirken, hierbei zeigte sich, wie durch Abbildung 7 veranschaulicht wird, daß Larokain schon in der Konzentration 1 : 1000 eine erhebliche Erschlaffung des Streifens, mithin eine Gefäßerweiterung, bewirkte. Diese Konzentration von Larokain (1 : 1000) schädigte auch bereits die Adrenalinempfindlichkeit des Streifens, da, wie Abbildung 7 a zeigt,

[1]) Verwendet wurde stets das synthetische Adrenalin: Solutio Suprarenini hydrochlorici 1 : 1000 Höchst in einer Konzentration 1 : 100000.

nach 12 Minuten langer Einwirkung von Larokain die Zugabe von Adrenalin eine wesentlich schwächere Kontraktion hervorrief, als sie am Kontrollstreifen durch die gleiche Adrenalingabe erzeugt wurde. Noch deutlicher wurde die Schädigung nach Anwendung von Larokain 1 : 100, wonach ebenfalls starke Gefäßerweiterung und schon nach 5 Minuten langer Einwirkungszeit völlige Aufhebung der Adrenalinempfindlichkeit (Abbildung 7 b) eintrat, und letzte auch nach etwa einstündigem Auswaschen mit Ringerlösung nur in ganz bescheidenem Ausmaße wiederkehrte. Ließ ich Larokain 1 : 100 nur zwei Minuten lang einwirken, so war die Adrenalinempfindlichkeit nicht gänzlich aufgehoben, die Ansprechbarkeit des Streifens aber gegenüber der Kontrolle (Abbildung 7 c) praktisch gleich Null.

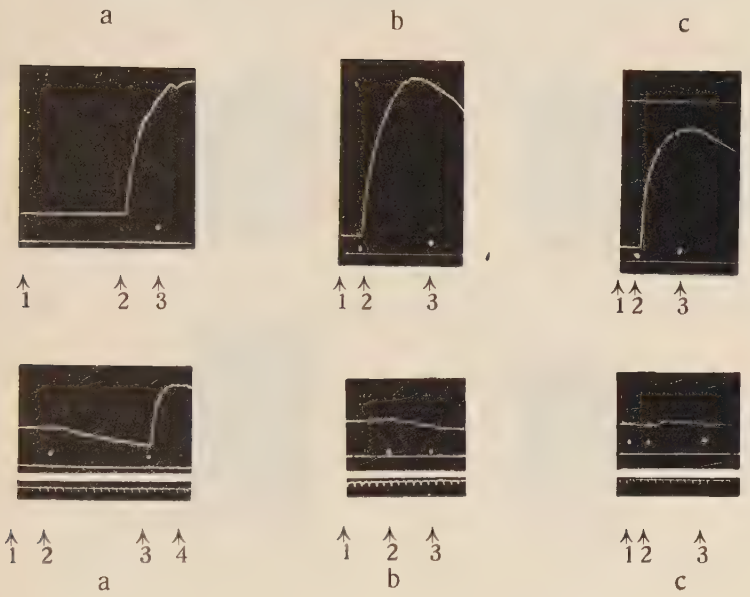
Bei gleichzeitiger Einwirkung von Larokain und Adrenalin auf den Gefäßstreifen ergab sich nach Anwendung schwächerer Konzentrationen von Larokain (1 : 10000 bis 1 : 1000) keine Abschwächung der Adrenalinwirkung, dagegen zeigen die Kurven in Abbildung 8, daß stärkere Konzentrationen (1 : 500 bis 1 : 100) selbst bei gleichzeitiger Darreichung von Larokain und Adrenalin zu einer deutlichen Abschwächung der Adrenalinwirkung führten.

Diese Befunde lassen erkennen, daß Larokain für sich gefäßerweiternd wirkt und die Gefäße derart beeinflußt, daß die Adrenalinempfindlichkeit geschädigt wird.

Adrenalin ist zwar mit Larokain kombinierbar, aber nicht in dem gleichguten Ausmaße wie mit Novokain, sodaß in der ungünstigen Gefäßwirkung des Larokains eine gegenüber dem Novokain nachteilige Eigenschaft erblickt werden muß.

Zwar hat *Fromherz* am *Laewen-Trendelenburg*'schen Froschpräparate gefunden, daß das Larokain in gleichen Konzentrationen schwächer gegen Adrenalin antagonistisch wirkt als das Novokain, und ferner haben *Fromherz* sowie *Dietrichs* am Froschgefäßpräparate eine gefäßverengernde Wirkung des Larokains gesehen. Aber erstens wirken am Frosch-

Abbildung 7.



Erklärung zu Abbildung 7a—c:
3 verschiedene Paare benachbarter Karotisstreifen vom Kalb; 5-fache Vergrößerung; 37° C, Vordehnung und Versuchsbelastung 25 g; Zeit = Minuten. Unten die mit Larokain vergifteten Streifen, oben die zugehörigen Kontrollstreifen (mit Adrenalin 1 : 100000).

a) unten:
1 = Ringer
2 = La 1 : 1000
Einwirkungszeit = 12'
3 = dazu Adrenalin = 10^{-5}
4 = Ringer

a) oben:
1 = Ringer
2 = dazu Adrenalin = 10^{-5} (Kontrolle)
3 = Ringer

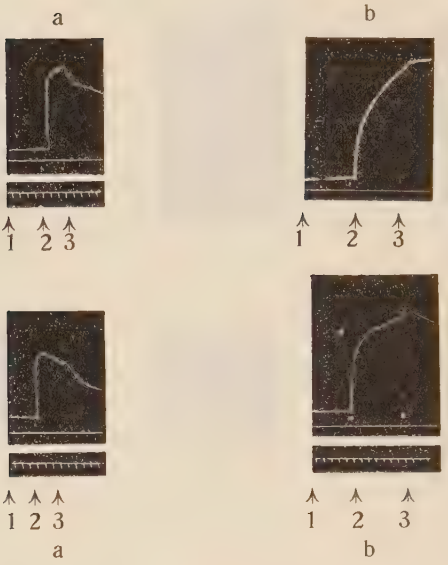
b) unten:
1 = Ringer
2 = La 1 : 100
Einwirkungszeit = 5'
3 = dazu Adrenalin = 10^{-5}

b) oben
1 = Ringer
2 = dazu Adrenalin = 10^{-5} (Kontrolle)
3 = Ringer

c) unten:
1 = Ringer
2 = La 1 : 100
Einwirkungszeit = 2'
3 = dazu Adrenalin = 10^{-5}

c) oben:
1 = Ringer
2 = dazu Adrenalin = 10^{-5} (Kontrolle)
3 = Ringer

Abbildung 8.



Erklärung zu Abbildung 8:

a—b = 2 verschiedene Paare benachbarter Karotisstreifen vom Kalb, 5-fache Vergrößerung; 37 Grad C.; Vordehnung und Versuchsbelastung 25 g; Zeit = 1 Minute. Unten die mit Larokain vergifteten Streifen oben die zugehörigen Kontrollstreifen (mit Adrenalin).

a) unten:
1 = Ringer
2 = Larokain 1:500 + Adrenalin 10^{-5}
3 Ringer

a) oben
1 = Ringer
2 = Adrenalin 10^{-5}
3 = Ringer

b) unten:
1 = Ringer
2 = Larokain 1:100 + Adrenalin 10^{-5}
3 = Ringer

b) oben
1 = Ringer
2 = Adrenalin 10^{-5}
3 = Ringer

gefäßpräparat nach *Rentz* und *Amsler* alle Lokalanaesthetika gefäßverengernd, auch die, welche wie Stovain, Alypin und Tutokain am Menschen mit Sicherheit gefäßerweiternd wirken, und zweitens dürften an sich die Ergebnisse von Froschgefäßversuchen weniger leicht auf den Menschen zu übertragen sein als die Befunde an Warmblütergefäßen, und zwar um so eher als die Quaddelversuche (siehe Seite 36) auf eine gefäßerweiternde Larokainwirkung hindeuteten, ein Befund, der übrigens auch von *Dietrichs* bestätigt werden konnte.

10. Die Einwirkung von Larokain auf die Pupille des Kalt- und Warmblüterauges.

Da das Larokain von der herstellenden Firma auch als Oberflächenanaesthetikum empfohlen und nach *Weiß* auch in der Augenheilkunde verwendet wird, muß die Einwirkung von Larokain auf die Pupillen von Bedeutung sein.

Deswegen führte ich Versuche mit Larokain am enukleierten Kaltblüterauge und an dem so empfindlichen Katzenauge in situ aus.

Für die Untersuchungen an Kaltblüteraugen nach der Methode von *Ehrmann* wählte ich nicht, wie ursprünglich empfohlen, Froschaugen, sondern nach der Angabe von *Geßner* Krötenaugen, weil die Pupillen dieser ausgesprochenen Nachttieraugen im Sonnenlicht viel leichter und vollständiger miotisch und im Dunkeln leichter und stärker mydriatisch zu machen sind.

Die entsprechend vorbehandelten, d. h. einmal durch Sonnenlicht miotisch, ein andermal durch Aufstellen im Dunkeln mydriatisch gemachten Augen wurden paarweise in kleine Schälchen auf Zellstoffwatte so gelagert, daß die Pupillen nach oben gekehrt und von der Versuchsflüssigkeit eben völlig bedeckt waren. Von jedem Augenpaar setzte ich das eine Auge in eine Larokainringerlösung von bestimmter Konzentration, das andere Auge in reine Ringerlösung. Etwaige Pupillenveränderungen wurden durch

photographische Aufnahmen (in doppelter Größe) zu Beginn und im Verlauf des Versuches festgelegt und durch Messung des Pupillenquerdurchmessers bestimmt.

Hierbei ergab sich, daß Larokain in den Konzentrationen 1 : 10000, 1 : 1000 und 1 : 100 weder eine Erweiterung der verengerten noch eine Verengerung der erweiterten Krötenpupille hervorrief; auch wurden keinerlei Reizerscheinungen an der Hornhaut der Krötenaugen beobachtet.

Die Untersuchungen an Katzenaugen führte ich so durch, daß ich den im Katzenkasten fixierten Tieren jeweils 10 Tropfen der betreffenden Larokainlösung in den Bindehautsack des einen Auges einträufelte und durch Zudrücken des Tränennasenkanales sowie vorsichtiges Hin- und Herbewegen der geschlossenen Lider eine Minute lang für eine genügende Einwirkung des Mittels sorgte. Dann prüfte ich, wobei das unvergiftete Auge stets als Kontrolle diente, im Anfang alle zwei, später alle zehn Minuten im Dunkeln auf Pupillenverengerung, im Sonnenlicht auf Pupillenerweiterung.

Es ergab sich, daß Larokain wie am isolierten Krötenauge so auch am Katzenauge in situ in den Konzentrationen 1 : 100000 bis 1 : 100 die Pupille nicht beeinflußte. Auch hier war eine örtliche Reizwirkung nicht zu bemerken.

III. Besprechung der Versuchsergebnisse.

Die vorliegenden vergleichend-pharmakologischen Untersuchungen über Larokain und Novokain führen zu folgenden Schlußfolgerungen:

Larokain zeichnet sich vor dem Novokain durch stärkere oberflächenanaesthetische Wirksamkeit aus, in der es aber nicht nur vom Kokain, sondern auch von den übrigen neuen Lokalanaesthetika, wie Pantokain und insbesondere dem Perkain, bei weitem übertroffen wird, sodaß eine allgemeine Verwendung von Larokain zur Oberflächenanaesthesie kaum in Frage kommen dürfte.

Auch als Infiltrationsanaesthetikum wäre das Larokain dem Novokain überlegen, wenn nicht der knapp doppelten anaesthetischen Wirksamkeit eine mindestens doppelte resorptive Giftigkeit des Larokains gegenüberstünde, und wenn nicht die Toxizität an den isolierten Organen und Einzelzellen noch erheblich größer wäre als die des Novokains; so ist das Larokain am motorischen Nerven $2^3/_4$ mal, am Skelettmuskel $3^1/_2$—5 mal, am Froschherzen, an dem überdies eine spezifische Schädigung durch das Larokain bewirkt wird, 3—5 mal, an den roten Blutkörperchen (Haemolyse) 15—30 mal giftiger als Novokain. Die im Quaddelversuch und zwar nur nach höheren und nur nach gleichstarken Konzentrationen von Larokain und Novokain beobachtete Verlängerung der Wirkungsdauer von Larokain kann deshalb nicht als Vorzug vor dem Novokain bewertet werden, weil die längere Wirkungsdauer in Gestalt von verzögerter und unvollkommener Erholung auch bei den toxischen Wirkungen an den Amphibienlarven und den untersuchten isolierten Organen in Erscheinung tritt, und weil beim Vergleich höherer Konzentrationen von Larokain mit doppelt so hohen (d. h. gleichstark wirksamen) Novokainkonzentrationen die Wirkungsdauer nach Novokain wesentlich länger ist als nach Larokain.

Es wird somit die höhere lokalanaesthetische Wirksamkeit des Larokains durch die größere Giftigkeit mehr als wettgemacht. Dazu kommen noch weitere offensichtliche Nachteile des Larokains gegenüber dem Novokain wie die schwach saure Reaktion der Larokainlösungen, die besonders für die zahnärztliche Lokalanaesthesie von Bedeutung und unerwünscht sein dürfte, und die Alkaliempfindlichkeit des Larokains, welche die Herstellung hitzesterilisierbarer gepufferter und dadurch neutraler Larokainlösungen praktisch verhindert.

Auf Grund meiner eigenen Untersuchungen und unter Berücksichtigung der Ergebnisse der bisher vorliegenden anderweitigen Untersuchungen über Larokain (*Fromherz,*

Dietrichs, Koch, Kemkes, Weiß,) scheint mir der Schluß berechtigt, daß das Larokain dem Novokain nicht ebenbürtig, geschweige denn überlegen ist und vom pharmakologischen Standpunkt aus deswegen nicht als Novokainersatzmittel bezeichnet werden kann.

IV. Zusammenfassung.

1. Das neue Lokalanaesthetikum Larokain (Hoffmann-La Roche) wurde experimentell pharmakologisch mit Novokain verglichen. Die vergleichend-pharmakologischen Untersuchungen wurden ausgeführt an: Fröschen, Mäusen, Amphibienlarven, sowie an isolierten Organen und Einzelzellen (Toxizität); ferner an der Hornhaut des Kaninchenauges und im Quaddelversuch am Menschen (lokalanaesthetische Hauptwirkung), endlich an Blutgefäßen und an der Pupille (praktisch wichtige Nebenwirkungen).

2. Larokain, das salzsaure Salz von p-Aminobenzoyl-dimethyl-diäthylamino-propanol, chemisch dem Novokain nachgebildet, ist ein weißes, kristallines, bitter schmeckendes Pulver, das sich fast so gut wie Novokain in Wasser und wässrigen Salzlösungen (physiologische Kochsalzlösung, Ringer) löst. Die nicht gepufferten wässrigen Lösungen reagieren gegenüber entsprechenden Novokainlösungen schwach sauer (p_H 6.1). In gepufferter Ringerlösung (0,01% $NaHCO_3$) ist zwar die saure Reaktion aufgehoben, jedoch sind gepufferte Larokainlösungen praktisch nicht sterilisierbar, da sie bei starkem Erhitzen (insbesondere beim Kochen) durch Ausfallen der Larokainbase getrübt werden.

3. Für den Frosch (Rana temporaria) ist bei parenteraler Zufuhr (Bauchlymphsack) Larokain (D. l. m. 0,86 mg pro 1 g) mehr als doppelt so giftig wie Novokain (D. l. m. 1,87 mg pro 1 g). Larokain erzeugt am Frosch qualitativ die gleichen Vergiftungserscheinungen wie Novokain. Oertliche Reizwirkungen fehlen.

4. Für die Maus (männliche, weiße Maus) ist Larokain sowohl subkutan (D. l. m. 0,38—0,39 mg pro 1 g) als auch intravenös (D. l. m. 0,05—0,06 mg pro 1 g) doppelt so giftig wie Novokain (subkutan 0,76—0,77 mg; intravenös 0,09—0,10 mg pro 1 g). Oertliche Reizerscheinungen fehlen, es treten wie nach Novokain klonische Krämpfe auf, der Tod erfolgt an primärer Atemlähmung.

5. Für Amphibienlarven (Larven des Feuersalamanders — Salamandra maculosa) ist Larokain gemessen an der lähmenden Schwellenkonzentration (1:15000 bzw. 1:13500) 2 bzw. $2^1/_2$ mal giftiger als Novokain (1:7500 bzw. 1:5000). Krampferscheinungen treten bei den Larven ebenso wie nach Novokain nicht auf. Oertliche Reizerscheinungen fehlen. Nach Larokain ist die Erholung der Larven gegenüber Novokain wesentlich verzögert.

6. Am isolierten motorischen Nerven des Frosches (Nervmuskelpräparat von Rana temporaria) ist Larokain gemessen an der lähmenden Schwellenkonzentration (1:3000) $2^3/_4$ mal wirksamer als Novokain (1:1100). Der Wirkungseintritt erfolgt nach Larokain schneller, die Erholung dagegen langsamer als nach Novokain.

7. Am isolierten Skeletmuskel des Frosches (Muskulus sartorius von Rana temporaria) ist Larokain gemessen an der lähmenden Schwellenkonzentration (1:14500) fast $3^1/_2$ mal wirksamer als Novokain (1:4250). In höheren Konzentrationen ist das Larokain für den Skeletmuskel sogar 5 mal giftiger als Novokain. Der Wirkungseintritt erfolgt nach Larokain schneller, die Erholung erheblich langsamer und (schon in mittleren Konzentrationen) unvollkommener als nach Novokain.

8. Am isolierten Froschherzen (Rana esculenta) ist Larokain gemessen an den eben wirksamen Konzentrationen (1:100000—1:85000) mindestens 3mal giftiger als Novokain (1:30000—1:27500); in mittleren Konzentrationen

ist Larokain (z. B. 1:10000) 4 mal giftiger als Novokain (1:2500) und in hohen Konzentrationen ist Larokain (z. B. 1:1000) sogar mehr als 5 mal giftiger als Novokain (1:200). Der Wirkungseintritt erfolgt nach Larokain schneller, die Erholung langsamer und nach mittleren und höheren Konzentrationen auch unvollkommener als nach Novokain. Larokain führt wie Novokain zu Frequenz- und Ueberleitungsstörungen sowie zu diastolischem Stillstand, der ebenso wie die Bradykardie, im Gegensatz zur Wirkung von Novokain und anderen Lokalanaesthetika (Perkain, Pantokain) nicht durch Adrenalin aufzuheben ist. Hierin und in der schlechten Erholung nach hohen Larokainkonzentrationen zeigt sich eine spezifische Herzgiftigkeit des Larokains.

9. Larokain in blutisotonischer Ringerlösung bewirkt, gemessen mit dem Haematokritverfahren, eine stärkere spezifische Quellung der roten Blutkörperchen (Rinderblut) als Novokain.

10. Die haemolytische Wirksamkeit von Larokain ist, gemessen im Haemolyse-Versuch in vitro bei 37 °C unter Verwendung von defibriniertem Rinderblut und blutisotonischer Ringerlösung, 15—30 mal größer als die des Novokains, was als Ausdruck einer hohen Zellgiftigkeit des Larokains angesehen wird.

11. Als Oberflächenanaesthetikum, gemessen an der an der Hornhaut des Kaninchenauges ermittelten wirksamen Schwellenkonzentration, ist Larokain etwa $7^1/_2$ mal wirksamer als Novokain. In höheren Konzentrationen beider Pharmaka ist Larokain nur 3—5 mal wirksamer als Novokain. Reizerscheinungen treten selbst nach Einträufeln von 5%igen Larokainlösungen nicht auf.

12. Als Infiltrationsanaesthetikum, gemessen an der analgetischen und der anaesthetischen Schwellenkonzentration im Quaddelselbstversuch, ist Larokain nur knapp doppelt so wirksam wie

Novokain: der Wirkungseintritt der Analgesie erfolgt nach Larokain nicht schneller als nach entsprechenden Novokainkonzentrationen, die Dauer der Larokainwirkung ist nach Einspritzung der höheren, praktisch bedeutsamen Larokainkonzentrationen kürzer als die Wirkungsdauer der ensprechenden Novokainkonzentrationen. Auch die Anaesthesie im engeren Sinne (Aufhebung der Berührungsempfindung) tritt nach Larokain später ein und hält nicht so lang an wie nach Novokain. Die Larokain-Quaddeln zeigen stets eine auffallend schnelle Resorption der eingespritzten Lösung, sowie nach Einspritzung höherer, praktisch wichtiger Konzentrationen eine deutliche Rötung, Erscheinungen, die nach Novokain nicht auftreten.

13. Am Warmblütergefäßstreifen (Karotis vom Kalb) bewirkt Larokain schon in der Konzentration 1 : 1000 eine erhebliche, in der Konzentration 1 : 100 eine ganz bedeutende Erschlaffung des Streifens. Diese gefäßerweiternde Wirkung ist mit einer Schädigung der Adrenalinempfindlichkeit verknüpft, sodaß schon nach 2 Minuten langer Einwirkung von Larokain 1 : 100 die nachfolgende Adrenalinwirkung praktisch aufgehoben ist. Bei gleichzeitiger Anwendung von Larokain und Adrenalin ist die Adrenalinwirkung entweder voll erhalten (Larokain 1 : 10000, 1 : 1000) oder sichtlich abgeschwächt (Larokain 1 : 500, 1 : 100). Larokain ist demnach zwar mit Adrenalin paarbar, aber wegen seiner gefäßerweiternden und schädigenden Wirkung bei weitem nicht in dem Ausmaße wie Novokain.

14. An der Pupille des isolierten Krötenauges und des Katzenauges in situ bewirkt Larokain 1 : 100000 bis 1 : 100 weder eine Verengerung der erweiterten noch eine Erweiterung der verengerten Pupille. Reizerscheinungen fehlen auch nach Anwendung der höheren Konzentrationen.

Zum Schlusse spreche ich Herrn Privatdozent Dr. med. *Otto Geßner* für die Anregung zu den vorliegenden Untersuchungen und für die wertvolle Unterstützung bei der Arbeit, sowie Herrn Professor Dr. *Max Baur* für die Ueberlassung eines Arbeitsplatzes in seinem Institut meinen aufrichtigen Dank aus.

Schriftennachweis.

Balcarek, Klin. Mbl. Augenhlkd. 1932, Bd. 88, S. 527.
Dietrichs, Inaugural-Dissertation Halle 1931.
Fromherz, Archiv für exp. Pathol. u. Pharmakol. 1930, Bd. 158. S. 368.
Geßner, Habilitationsschrift 1926, Sitz. Ber. d. Ges. z. Beförderung d. ges. Naturwiss. z. Marburg 1926, Bd. 61, S. 138.
Geßner, Narkose und Anaesthesie 1929, Heft 5, S. 129.
Geßner, Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol. 1929, Bd. 142, S. 62.
Geßner u. *Nauheimer*, Schmerz, Narkose, Anaesthesie, 1930, Heft 2, S. 44.
Geßner u. *Schlenkert*, Ztschr. f. d. ges. exp. Medizin 1930, Bd. 73, S. 586.
Koch, D. M. W. 1931, Nr. 16, S. 678.
Kemkes, Ztrbl. f. Chirurgie 1931, Nr. 10, S. 591.
Klenke, Inaugural-Dissertation Marburg 1931.
Lipschitz u. *Laubender*, Kl. Wo. 1929, S. 1438.
Michaelis, Praktikum der Physik. Chemie Berlin, 1926, S. 53.
Rentz u. *Amsler*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1928, Bd. 133, S. 274.
Schlenkert, Inaugural-Dissertation Marburg 1930.
Seidel, Ueber strittige Fragen in der Lokalanaesthesie und deren Klärung. Verh. der Zahnärzte-Versammlung zu Münster. D. Zahnheilk. Vortrag 13, 1913.
Weiß, M. M. W. 1931, Nr. 52.
Wiedhopf, Dtsch. M. W. 1931, Nr. 1, S. 13.

Lebenslauf.

Am 26. August 1898 wurde ich, *Friedrich Richard Wurbs*, zu Kassel als Sohn des Maurermeisters *Richard Wurbs* und seiner Ehefrau *Marie*, geb. *Bierkamp*, geboren.

Von Ostern 1904 bis Ostern 1908 besuchte ich die Städtische Bürgerschule und von 1908—1916 das Städtische Realgymnasium in Kassel. Von 1916 bis 1919 war ich als Kriegsfreiwilliger im Heeresdienst und zwar an der Westfront. Auf Grund des Militärdienstes erhielt ich das Zeugnis der Reife mit Geltung vom 28. 2. 1919. Von 1919 bis 1925 war ich als Kaufmann tätig. Vom Wintersemester 1925—26 an widmete ich mich zunächst in Hamburg und Göttingen dem Studium der Rechtswissenschaften, vom Sommersemester 1929 an in Marburg dem Studium der Zahnheilkunde. Dort bestand ich am 13. 5. 1932 die zahnärztliche Prüfung und erhielt die Approbation als Zahnarzt. Vom Sommersemester 1931 bis Ende Sommersemester 1932 war ich im Pharmakologischen Institut Marburg mit den Untersuchungen zur vorliegenden Dissertation beschäftigt.

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren:

Arndt †, Baur, Boeminghaus, Brammer, Dittler, Eimer, Fliege, Geßner, Göppert, Grüneisen, Gürber, Kunzendorf, Loebell, Meerwein, Nauck, Pfannenstiel, Schubert, Seidel, Versé, Wiedhopf.